



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 213/73, 405/12, A61K 31/44, 31/495, C07D 401/04, C07C 233/44, 271/22		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/02860
			(43) Date de publication internationale: 20 janvier 2000 (20.01.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01610		(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen - S.C.A.F., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).	
(22) Date de dépôt international: 5 juillet 1999 (05.07.99)			
(30) Données relatives à la priorité: 98/08732 8 juillet 1998 (08.07.98) 99/04133 2 avril 1999 (02.04.99)		FR	
(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): CHABRIER DE LASSAUNIERE, Pierre-Etienne [FR/FR]; 134, quai Louis Blériot, F-75016 Paris (FR). AUVIN, Serge [FR/FR]; 4, rue Chanteclair, F-91370 Mauchamps (FR). HARNETT, Jerry [IE/FR]; 32, allée de la Bergerie, F-91190 Gif sur Yvette (FR). PONS, Dominique [FR/FR]; 39, avenue Ernest Reyer, F-75014 Paris (FR). ULIBARRI, Gérard [FR/FR]; 20, rue du Royaume, F-91440 Bures-sur-Yvette (FR). BIGG, Dennis [FR/FR]; 12, rue des Bénédictines, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR).		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avec revendications modifiées.</i>	

(54) Title: 2-AMINOPYRIDINE ERIVATIVES, THEIR USE AS MEDICINES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Titre: DERIVES DE 2-AMINOPYRIDINES, LEUR UTILISATION EN TANT QUE MEDICAMENTS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

(57) Abstract

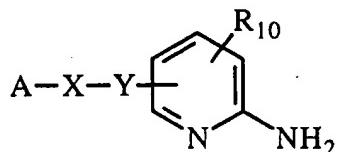
The invention concerns novel 2-aminopyridine derivatives having an activity inhibiting NO-synthase enzymes producing nitrogen monoxide NO and/or trapping reactive forms of oxygen, the methods for preparing them, pharmaceutical compositions containing them and their therapeutic uses, particularly their use as NO-synthase inhibitors and for trapping reactive forms of oxygen whether selectively or not.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet des nouveaux dérivés de 2-aminopyridines présentant une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases produisant le monoxyde d'azote NO et/ou une activité piégeuse des formes réactives de l'oxygène, leurs méthodes de préparation, les préparations pharmaceutiques les contenant et leur utilisation à des fins thérapeutiques, en particulier leur utilisation en tant qu'inhibiteurs des NO-synthases et piégeurs de formes réactives de l'oxygène de manière sélective ou non.

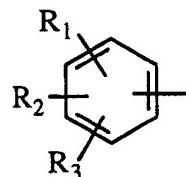
REVENDICATIONS

1 . Produit caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (I)



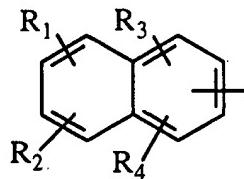
5 dans laquelle A représente un radical piégeur de radicaux libres, et en particulier :

- un radical



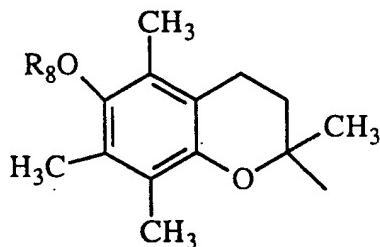
dans lequel R₁, R₂ et R₃ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SH, un radical alkyle, aralkoxy ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -O-CO-R₄, -SR₄, -S(O)R₄, -SO₂R₄, ou -NR₅R₆, ou encore R₁ et R₂ ou R₂ et R₃ forment ensemble un cycle méthylènedioxy, R₄ représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et R₅ et R₆ représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle aromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome halogène, le groupe OH et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou NR₅R₆ constituant un hétérocycle de 4 à 6 chaînons, lequel comprend de 1 à 2 hétéroatomes choisi parmi O, S et N, les chaînons correspondants étant respectivement -O-, -S- et -NR₇-, 10 R₇ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou un radical



dans lequel R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou encore un radical



dans lequel R₈ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -CO-R₉, un radical arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R₉ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente un radical -(CH₂)_m-Q-, -(CH₂)_m-CH=CH-Q-, -(CH₂)_m-C(=W)-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-O-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-NR₁₂-Q-, -(CH₂)_m-NH-Z-NH-C(=W)-, -(CH₂)_m-N=C(R₁₆)-NR₁₂-, -(CH₂)_m-CH=CH-C(=W)-Q ou un radical alkényle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, Q représentant une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux pipérazine, homopipérazine, pipéridine, pyrrolidine ou azétidine, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

W représentant l'un des atomes O ou S ou le groupe NH,

Z représentant un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes,

m étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être

25 linéaire ou ramifiée, compter jusqu'à 10 atomes de carbone et être éventuellement

substituée par un radical $NR_{13}R_{14}$, ou Y représente un radical $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p-$ ou $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$, n et p étant des entiers compris entre 0 et 6 ;

5 R_{10} représente un atome d'hydrogène, l'un des radicaux OH, CN, NO₂ ou $-SR_{15}$, ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} et R_{15} représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

10 R_{16} représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou thioalkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

étant entendu que l'ensemble $-X-Y-$ ne représente pas une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié ou un radical $-O-$, $-S-$, $-NH-$ ou $-NH-CO-NH-$ alkylène ;

étant également entendu que lorsque A représente le radical phényle, l'ensemble $-X-Y-$ ne représente pas $-NH-CO-NH-$;

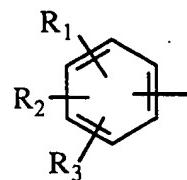
ou un sel d'un produit de formule générale (I).

15 2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que Y représente un radical $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$ dans lequel R_{13} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et n et p sont des entiers compris entre 0 et 6.

3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que :

20 A représente :

- un radical



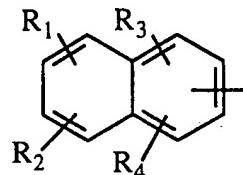
dans lequel R_1 , R_2 et R_3 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical $-NR_5R_6$, ou encore R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble un cycle méthylènedioxy,

25

R₅ et R₆ représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et de préférence un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle,

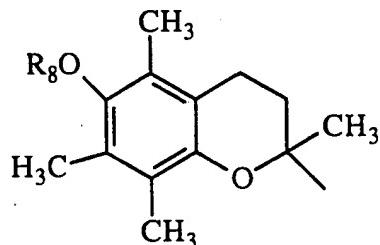
- ou un radical 3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényle ou 4-(diméthylamino)phényle,

5 - ou un radical



dans lequel R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, l'un au moins de R₁, R₂, R₃ et R₄ représentant de préférence le groupe OH,

10 - ou encore un radical



dans lequel R₈ représente un atome d'hydrogène ;

X représente l'un des radicaux -NH-CO- ou -CO-Q-, Q représentant un radical pipérazine éventuellement substitué par un ou deux radicaux méthyle ;

15 Y représente un radical -(CH₂)_n-NR₁₃-(CH₂)_p- dans lequel R₁₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et n et p sont des entiers compris entre 0 et 6, ou bien Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée et compter jusqu'à 10 atomes de carbone ;

et R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

20 4. Produit selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;
- 5 - chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;
- chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-5-pyridinyl)-3-butynyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- 10 - chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-5-pyridinyl)butyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- chlorhydrate de 1-[2-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)éthyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- 15 - chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-6-pyridinyl)-3-butynyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-5-méthoxybenzamide ;
- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,6-dihydroxy-benzamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxybenzamide ;
- 20 - chlorhydrate de 5-amino-N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxybenzamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-méthylbenzamide ;
- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;
- 25 - chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxy-benzamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridineheptanamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;
- 5 - chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridineacétamide ;
- chlorhydrate de α -amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-5-(6-amino-2-pyridinyl)-4-pentynamide ;
- chlorhydrate de α ,6-diamino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-2-pyridinyl-pentanamide ;
- 10 - chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridineheptanamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-15 5-carboxamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;
- chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;
- 20 - chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-chloro-2-(phénylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-25 5-acetamide ;
- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-N-(1,3-benzodioxole-5-ylméthyl)amine ;
- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-N-[(E)-3-phényl-2-propényl]amine ;

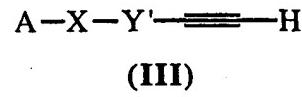
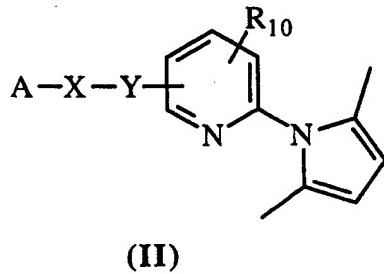
- fumarate de (*E*)-N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-3-(1,3-benzodioxole-5-yl)-2-propènamide ;
 - 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4-méthoxyphénol ;
 - N-[2-(benzyloxy)-4,5-diméthoxybenzyl]-4-[6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinyl]-1-butanamine ;
 - 6-(4-{[2-(benzyloxy)-4,5-diméthoxybenzyl]amino}butyl)-4-méthyl-2-pyridinamine ;
 - 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4,5-diméthoxyphénol ;
 - fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-chromanecarboxamide.
- 10 5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :
- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;
 - chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;
 - chlorhydrate de 1-[2-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)éthyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
 - chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-5-methoxybenzamide ;
- 20 - chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-benzamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-méthylbenzamide ;
 - N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)benzamide ;
- 25 - chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxamide ;

- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;
- chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;
- 5 - chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine.

6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;
- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;
- 15 - chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine ;
- 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4,5-diméthoxyphénol.

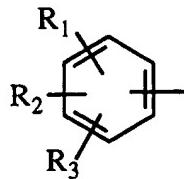
20 **7.** A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule générale (II) et (III)



dans lesquelles :

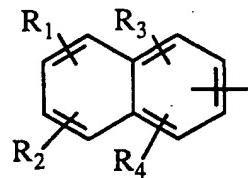
- 25 A représente un radical piégeur de radicaux libres, et en particulier :

- un radical



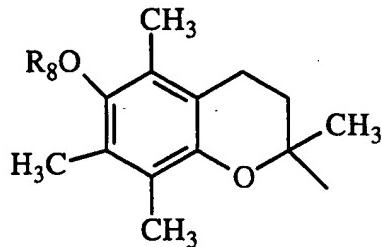
- dans lequel R₁, R₂ et R₃ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SH, un radical alkyle, aralkoxy ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -O-CO-R₄, -SR₄, -S(O)R₄, -SO₂R₄, ou -NR₅R₆, ou encore R₁ et R₂ ou R₂ et R₃ forment ensemble un cycle méthylènedioxy, R₄ représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et R₅ et R₆ représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle aromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome halogène, le groupe OH et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- ou NR₅R₆ constituant un hétérocycle de 4 à 6 chaînons, lequel comprend de 1 à 2 hétéroatomes choisi parmi O, S et N, les chaînons correspondants étant respectivement -O-, -S- et -NR₇-,
- R₇ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou un radical



- dans lequel R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou encore un radical



- dans lequel R₈ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -CO-R₉, un radical arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 5 atomes de carbone,
- R₉ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- X représente un radical -(CH₂)_m-Q-, -(CH₂)_m-CH=CH-Q-, -(CH₂)_m-C(=W)-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-O-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-NR₁₂-Q-, -(CH₂)_m-NH-Z-NH-C(=W)-, -(CH₂)_m-N=C(R₁₆)-NR₁₂-, -(CH₂)_m-CH=CH-C(=W)-Q ou un radical alkényle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, Q représentant une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux pipérazine, homopipérazine, pipéridine, pyrrolidine ou azétidine, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 10 W représentant l'un des atomes O ou S ou le groupe NH,
- Z représentant un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes,
- m étant un entier compris entre 0 et 6 ;
- Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée, compter jusqu'à 10 atomes de carbone et être éventuellement substituée par un radical NR₁₃R₁₄, ou Y représente un radical -(CH₂)_n-O-(CH₂)_p-, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_p- ou -(CH₂)_n-NR₁₃-(CH₂)_p-, n et p étant des entiers compris entre 0 et 6 ;
- 20 R₁₀ représente un atome d'hydrogène, l'un des radicaux OH, CN, NO₂ ou -SR₁₅, ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ et R₁₅ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R₁₆ représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou thioalkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

et Y' représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comptant de 1 à 8 atomes de carbone ;

5 étant entendu que l'ensemble -X-Y- ne représente pas une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié ou un radical -O-, -S-, -NH- ou -NH-CO-NH-alkylène ;

étant également entendu que lorsque A représente le radical phényle, l'ensemble -X-Y- ne représente pas -NH-CO-NH- ;

10 étant enfin entendu que, pour le composé de formule générale (III) uniquement, lorsque A représente le radical phényle, un radical phényle substitué par un ou plus des atomes halogènes ou le radical naphtyle, X ne représente pas -NH-CO- ou -CO-Q'- dans lequel Q' est le radical pipérazine.

8. A titre de médicament, un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

15 9. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif au moins un produit selon l'une des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.

20 10. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la NO synthase.

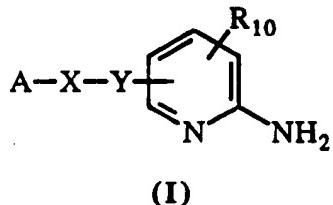
11. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la péroxidation lipidique.

25 12. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament ayant à la fois une activité d'inhibition de la NO synthase et d'inhibition de la péroxidation lipidique.

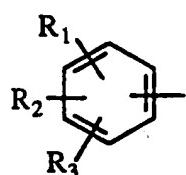
REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau International le 12 novembre 1999 (12.11.99);
revendications 1, 10-12 modifiées; autres revendications inchangées (14 pages)]

1. Produit caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (I)

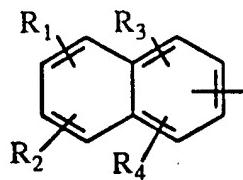


- 5 dans laquelle A représente un radical piégeur de radicaux libres, et en particulier :
- un radical



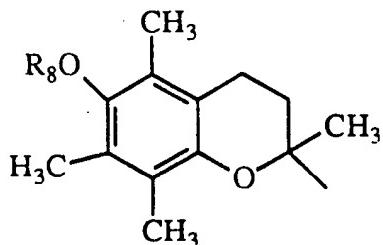
dans lequel R₁, R₂ et R₃ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SH, un radical alkyle, aralkoxy ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -O-CO-R₄, -SR₄, -S(O)R₄, -SO₂R₄, ou
10 -NR₅R₆, ou encore R₁ et R₂ ou R₂ et R₃ forment ensemble un cycle méthylènedioxy, R₄ représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et R₅ et R₆ représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle aromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome halogène, le groupe OH et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
15 ou NR₅R₆ constituant un hétérocycle de 4 à 6 chaînons, lequel comprend de 1 à 2 hétéroATOMES choisi parmi O, S et N, les chaînons correspondants étant respectivement -O-, -S- et -NR₇,
20 R₇ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou un radical



dans lequel R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou encore un radical



dans lequel R₈ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -CO-R₉, un radical arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R₉ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente un radical -(CH₂)_m-Q-, -(CH₂)_m-CH=CH-Q-, -(CH₂)_m-C(=W)-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-O-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-NR₁₂-Q-, -(CH₂)_m-NH-Z-NH-C(=W)-, -(CH₂)_m-N=C(R₁₆)-NR₁₂-, -(CH₂)_m-CH=CH-C(=W)-Q ou un radical alkényle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, Q représentant une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux pipérazine, homopipérazine, pipéridine, pyrrolidine ou azétidine, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

20 W représentant l'un des atomes O ou S ou le groupe NH,

Z représentant un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes,

m étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée, compter jusqu'à 10 atomes de carbone et être éventuellement

-65-

substituée par un radical $NR_{13}R_{14}$, ou Y représente un radical $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p-$ ou $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$, n et p étant des entiers compris entre 0 et 6 ;

5 R₁₀ représente un atome d'hydrogène, l'un des radicaux OH, CN, NO₂ ou -SR₁₅, ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ et R₁₅ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R₁₆ représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou thioalkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

10 étant entendu que l'ensemble -X-Y- ne représente pas une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié ou un radical -O-, -S-, -NH- ou -NH-CO-NH-alkylène ;

étant également entendu que lorsque A représente le radical phényle, l'ensemble -X-Y- ne représente pas -NH-CO-NH- ;

15 à l'exclusion toutefois du N-(2-amino-6-méthyl-3-pyridylméthyl)-3,4,5-triméthoxybenzamide, du N-(2-amino-3-pyridylméthyl)-3,4,5-triméthoxybenzamide et du N-(2-amino-6-méthyl-3-pyridylméthyl)-3,4,5-triéthoxybenzamide ;

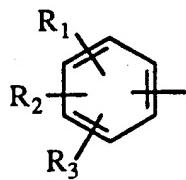
ou un sel d'un produit de formule générale (I).

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que Y représente un radical $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$ dans lequel R₁₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et n et p sont des entiers compris entre 0 et 6.

3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que :

A représente :

- un radical



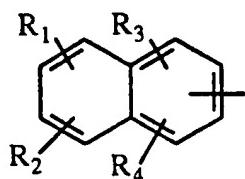
25 dans lequel R₁, R₂ et R₃ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de

carbone ou un radical $-NR_5R_6$, ou encore R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble un cycle méthylènedioxy,

R_5 et R_6 représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et de préférence un atome 5 d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle,

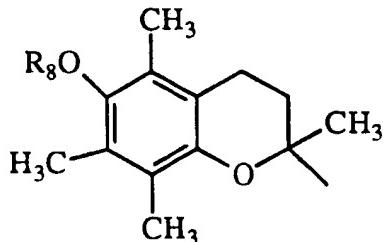
- ou un radical 3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényle ou 4-(diméthylamino)phényle,

- ou un radical



10 dans lequel R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, l'un au moins de R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentant de préférence le groupe OH,

- ou encore un radical



dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène ;

15 X représente l'un des radicaux $-NH-CO-$ ou $-CO-Q-$, Q représentant un radical pipérazine éventuellement substitué par un ou deux radicaux méthyle ;

Y représente un radical $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$ dans lequel R_{13} représente un atome 20 d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et n et p sont des entiers compris entre 0 et 6, ou bien Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée et compter jusqu'à 10 atomes de carbone ;

et R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

4. Produit selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;
- 5 - chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;
- chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-5-pyridinyl)-3-butynyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- 10 - chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-5-pyridinyl)butyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- chlorhydrate de 1-[2-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)éthyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- 15 - chlorhydrate de 1-[4-(2-amino-6-pyridinyl)-3-butynyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-5-méthoxybenzamide ;
- 20 - N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,6-dihydroxy-benzamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxybenzamide ;
- chlorhydrate de 5-amino-N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxybenzamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;
- 25 - N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzamide ;

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxy-benzamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridineheptanamide ;
- 5 - chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridineacétamide ;
- chlorhydrate de α -amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-5-(6-amino-2-pyridinyl)-10 4-pentynamide ;
- chlorhydrate de α ,6-diamino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-2-pyridinyl-pantanamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-15 2-pyridineheptanamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;
- 20 - chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-chloro-2-(phényleamino)phényl]-4-méthyl-25 2-pyridinepentanamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-acetamide ;
- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-N-(1,3-benzodioxole-5-ylméthyl)amine ;

- fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-N-[(E)-3-phényl-2-propényle]amine ;
 - fumarate de (E)-N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-3-(1,3-benzodioxole-5-yl)-2-propénamide ;
- 5 - 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4-méthoxyphénol ;
- N-[2-(benzyloxy)-4,5-diméthoxybenzyl]-4-[6-(2,5-diméthyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-méthyl-2-pyridinyl]-1-butanamine ;
 - 6-(4-{[2-(benzyloxy)-4,5-diméthoxybenzyl]amino}butyl)-4-méthyl-2-pyridinamine ;
 - 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4,5-diméthoxyphénol ;
- 10 - fumarate de N-[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-chromanecarboxamide.

5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentanamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinebutanamide ;
- chlorhydrate de 1-[2-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)éthyl]-4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-pipérazine ;
- 20 - chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2-hydroxy-5-methoxybenzamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-benzamide ;
- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-méthylbenzamide ;
- 25 - N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinehexanamide ;

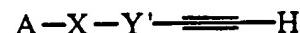
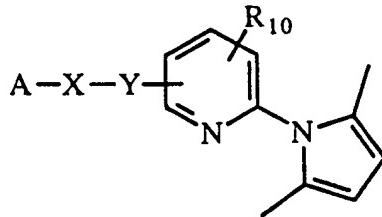
-70-

- chlorhydrate de N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;
- 5 - chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine.

6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- chlorhydrate de 6-amino-N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;
- N-[(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]-2,5-dihydroxy-3-(1-méthyléthyl)-benzamide ;
- 15 - chlorhydrate de 6-amino-N-[4-(diméthylamino)phényl]-4-méthyl-2-pyridinepentananamide ;
- chlorhydrate de {[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}-N-[(4-diméthylamino)phényl]-acétamide ;
- chlorhydrate de 6-amino-N-[3-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-2-propényl]-4-méthyl-2-pyridine-butanamine ;
- 20 - 2-({[4-(6-amino-4-méthyl-2-pyridinyl)butyl]amino}méthyl)-4,5-diméthoxyphénol.

7. A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule générale (II) et (III)

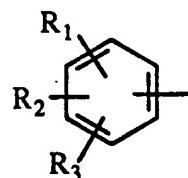


25

dans lesquelles :

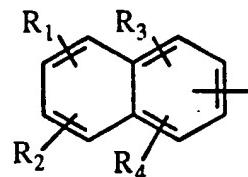
A représente un radical piégeur de radicaux libres, et en particulier :

- un radical



- 5 dans lequel R₁, R₂ et R₃ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SH, un radical alkyle, aralkoxy ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -O-CO-R₄, -SR₄, -S(O)R₄, -SO₂R₄, ou -NR₅R₆, ou encore R₁ et R₂ ou R₂ et R₃ forment ensemble un cycle méthylénedioxy,
- 10 R₄ représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et R₅ et R₆ représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle aromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome halogène, le groupe OH et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 15 ou NR₅R₆ constituant un hétérocycle de 4 à 6 chaînons, lequel comprend de 1 à 2 hétéroatomes choisi parmi O, S et N, les chaînons correspondants étant respectivement -O-, -S- et -NR₇-,
- R₇ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

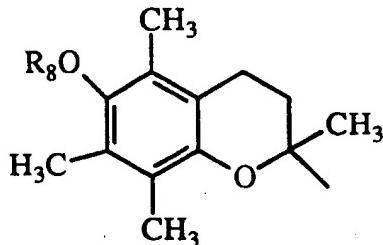
- ou un radical



20

dans lequel R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou encore un radical



dans lequel R₈ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -CO-R₉, un radical arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à

5 6 atomes de carbone,

R₉ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

X représente un radical -(CH₂)_m-Q-, -(CH₂)_m-CH=CH-Q-, -(CH₂)_m-C(=W)-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-O-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-NR₁₂-Q-, -(CH₂)_m-NH-Z-NH-C(=W)-, -(CH₂)_m-N=C(R₁₆)-NR₁₂-, -(CH₂)_m-CH=CH-C(=W)-Q ou un radical alkényle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, Q représentant une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux pipérazine, homopipérazine, pipéridine, pyrrolidine ou azétidine, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

15 W représentant l'un des atomes O ou S ou le groupe NH,

Z représentant un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes,

m étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être 20 linéaire ou ramifiée, compter jusqu'à 10 atomes de carbone et être éventuellement substituée par un radical NR₁₃R₁₄, ou Y représente un radical -(CH₂)_n-O-(CH₂)_p-, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_p- ou -(CH₂)_n-NR₁₃-(CH₂)_p-, n et p étant des entiers compris entre 0 et 6 ;

R₁₀ représente un atome d'hydrogène, l'un des radicaux OH, CN, NO₂ ou -SR₁₅, ou un 25 radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ et R₁₅ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R_{16} représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou thioalkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

et Y' représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comptant de 1 à 8 atomes de carbone ;

5 étant entendu que l'ensemble $-X-Y-$ ne représente pas une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié ou un radical $-O-$, $-S-$, $-NH-$ ou $-NH-CO-NH-$ alkylène ;

étant également entendu que lorsque A représente le radical phényle, l'ensemble $-X-Y-$ ne représente pas $-NH-CO-NH-$;

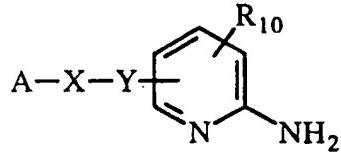
étant enfin entendu que, pour le composé de formule générale (III) uniquement, lorsque

10 A représente le radical phényle, un radical phényle substitué par un ou plus des atomes halogènes ou le radical naphtyle, X ne représente pas $-NH-CO-$ ou $-CO-Q'$ dans lequel Q' est le radical pipérazine.

8. A titre de médicament, un produit de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

15 9. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif au moins un produit selon l'une des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.

10. Utilisation d'un produit de formule générale (I)'

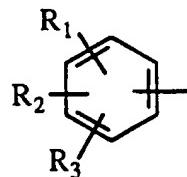


20

(I)'

dans laquelle A représente un radical piégeur de radicaux libres, et en particulier :

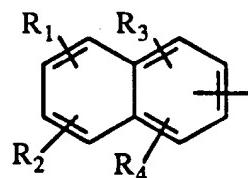
- un radical



dans lequel R_1 , R_2 et R_3 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SH, un radical alkyle, aralkoxy ou alkoxy linéaire ou ramifié

- ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -O-CO-R₄, -SR₄, -S(O)R₄, -SO₂R₄, ou -NR₅R₆, ou encore R₁ et R₂ ou R₂ et R₃ forment ensemble un cycle méthylènedioxy, R₄ représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et R₅ et R₆ représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle aromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome halogène, le groupe OH et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 5 ou NR₅R₆ constituant un hétérocycle de 4 à 6 chaînons, lequel comprend de 1 à 2 hétéroatomes choisi parmi O, S et N, les chaînons correspondants étant respectivement -O-, -S- et -NR₇-,
- 10 R₇ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

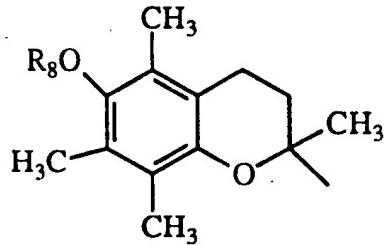
- ou un radical



15

dans lequel R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- ou encore un radical



- 20 dans lequel R₈ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -CO-R₉, un radical arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkoxy linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- R₉ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- 25 X représente un radical -(CH₂)_m-Q-, -(CH₂)_m-CH=CH-Q-, -(CH₂)_m-C(=W)-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-O-Q-, -(CH₂)_m-NR₁₁-C(=W)-NR₁₂-

- Q-, $-(CH_2)_m-NH-Z-NH-C(=W)-$, $-(CH_2)_m-N=C(R_{16})-NR_{12}-$, $-(CH_2)_m-CH=CH-C(=W)-Q$ ou un radical alkényle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, Q représentant une liaison ou un radical choisi parmi les radicaux pipérazine, homopipérazine, pipéridine, pyrrolidine ou azétidine, ces radicaux pouvant être substitués 5 par un ou plusieurs radicaux alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- W représentant l'un des atomes O ou S ou le groupe NH,
- Z représentant un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes,
- 10 m étant un entier compris entre 0 et 6 ;
- Y représente une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle, chacune de ces chaînes pouvant être linéaire ou ramifiée, compter jusqu'à 10 atomes de carbone et être éventuellement substituée par un radical $NR_{13}R_{14}$, ou Y représente un radical $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p-$ ou $-(CH_2)_n-NR_{13}-(CH_2)_p-$,
- 15 n et p étant des entiers compris entre 0 et 6 ;
- R_{10} représente un atome d'hydrogène, l'un des radicaux OH, CN, NO₂ ou -SR₁₅, ou un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} et R_{15} représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- 20 R_{16} représente indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou thioalkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- étant entendu que l'ensemble -X-Y- ne représente pas une simple liaison, un radical alkylène linéaire ou ramifié ou un radical -O-, -S-, -NH- ou -NH-CO-NH-alkylène ;
- 25 étant également entendu que lorsque A représente le radical phényle, l'ensemble -X-Y- ne représente pas -NH-CO-NH- ;
- ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un produit de formule générale (I)', pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la NO synthase.
11. Utilisation d'un produit de formule générale (I)' tel que défini dans la revendication 10, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel produit, pour fabriquer un 30 médicament destiné à inhiber la péroxidation lipidique.

-76-

12. Utilisation d'un produit de formule générale (I)' tel que défini dans la revendication 10, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel produit, pour fabriquer un médicament ayant à la fois une activité d'inhibition de la NO synthase et d'inhibition de la péroxidation lipidique.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D213/73 C07D405/12 A61K31/44 A61K31/495 C07D401/04
 C07C233/44 C07C271/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 037 988 A (J. SEMB ET AL) 5 June 1962 (1962-06-05) examples 1,7,10 ----	1,2,8,9
X	WO 96 18616 A (MERCK & CO INC ;ESSER CRAIG K (US); HAGMANN WILLIAM K (US); HOFFMA) 20 June 1996 (1996-06-20) * see page 32, scheme 5 * claim 1 ----	1,8-12
A	EP 0 790 240 A (TANABE SEIYAKU CO) 20 August 1997 (1997-08-20) * page 56, compounds 221, 222 * claim 1 ----	1,8,9
A	WO 98 24766 A (LOWE JOHN ADAMS III ;PFIZER (US)) 11 June 1998 (1998-06-11) page 7 ----	1,7-12
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

22 September 1999

30/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 30350 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO ;KATSURA YOUSUKE (JP); NISHINO SHIGETAK) 3 October 1996 (1996-10-03) claim 1; examples 9,10 -----	1,8-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 99/01610

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: Not applicable because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See supplementary sheet INFORMATION FOLLOW-UP PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: not applicable

In view of the very wide scope of the Markush-type claims, the international search was carried out with due consideration of PCT Search Guidelines (PCT/GL/2), C-III, paragraphs 2.1, 2.3 in combination with PCT Rule 33.3, with particular attention being paid to the inventive concept as illustrated by Claims 3-6, 10-12. The international search may be deemed to be exhaustive insofar as is possible and reasonable, in that it covered the entire subject matter to which the claims are directed.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 3037988	A		NONE		
WO 9618616	A	20-06-1996	AU	4515696 A	03-07-1996
EP 0790240	A	20-08-1997	CA	2197364 A	16-08-1997
			CN	1165815 A	26-11-1997
			DE	790240 T	29-01-1998
			ES	2106717 T	16-11-1997
			GR	97300037 T	28-11-1997
			JP	10195037 A	28-07-1998
			SG	44166 A	14-11-1997
			US	5849732 A	15-12-1998
WO 9824766	A	11-06-1998	AU	4791797 A	29-06-1998
			HR	970664 A	31-10-1998
			NO	992725 A	04-06-1999
WO 9630350	A	03-10-1996	AU	5015596 A	16-10-1996
			JP	11503121 T	23-03-1999

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 7 C07D213/73 C07D405/12 A61K31/44 A61K31/495 C07D401/04
 C07C233/44 C07C271/22

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 CIB 7 C07D A61K C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 3 037 988 A (J. SEMB ET AL) 5 juin 1962 (1962-06-05) exemples 1,7,10 ----	1,2,8,9
X	WO 96 18616 A (MERCK & CO INC ;ESSER CRAIG K (US); HAGMANN WILLIAM K (US); HOFFMA) 20 juin 1996 (1996-06-20) * voir page 32, Schéma 5 * revendication 1 ----	1,8-12
A	EP 0 790 240 A (TANABE SEIYAKU CO) 20 août 1997 (1997-08-20) * page 56, composés 221,222 * revendication 1 ----	1,8,9
A	WO 98 24766 A (LOWE JOHN ADAMS III ;PFIZER (US)) 11 juin 1998 (1998-06-11) page 7 ----	1,7-12
	-/-	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22 septembre 1999

30/09/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong , B

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 30350 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO ;KATSURA YOUSUKE (JP); NISHINO SHIGETAK) 3 octobre 1996 (1996-10-03) revendication 1; exemples 9,10 -----	1,8-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

demande internationale n°

PCT/FR 99/01610

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2(a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n°s se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. Les revendications n°s pas d'application se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210

3. Les revendications n°s sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prétaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s

4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE Demande internationale No. PCT/FR 99 A1610

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/SA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: pas d'application

Eu égard à l'étendue extrême des revendications du type Markush, la recherche internationale a été effectuée en tenant dûment compte des Directives concernant la Recherche selon le PCT (PCT/GL/2), C-III, paragraphe 2.1, 2.3 en combinaison avec 3.7 et de la règle 33.3 PCT, une attention particulière étant portée au concept inventif tel qu'illustré par les revendications 3-6, 10-12. La recherche internationale peut être considérée comme complète dans la mesure du possible et raisonnable, dans ce sens qu'elle a englobé l'objet des revendications dans son intégralité.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
US 3037988	A	AUCUN			
WO 9618616	A	20-06-1996	AU	4515696 A	03-07-1996
EP 0790240	A	20-08-1997	CA	2197364 A	16-08-1997
			CN	1165815 A	26-11-1997
			DE	790240 T	29-01-1998
			ES	2106717 T	16-11-1997
			GR	97300037 T	28-11-1997
			JP	10195037 A	28-07-1998
			SG	44166 A	14-11-1997
			US	5849732 A	15-12-1998
WO 9824766	A	11-06-1998	AU	4791797 A	29-06-1998
			HR	970664 A	31-10-1998
			NO	992725 A	04-06-1999
WO 9630350	A	03-10-1996	AU	5015596 A	16-10-1996
			JP	11503121 T	23-03-1999